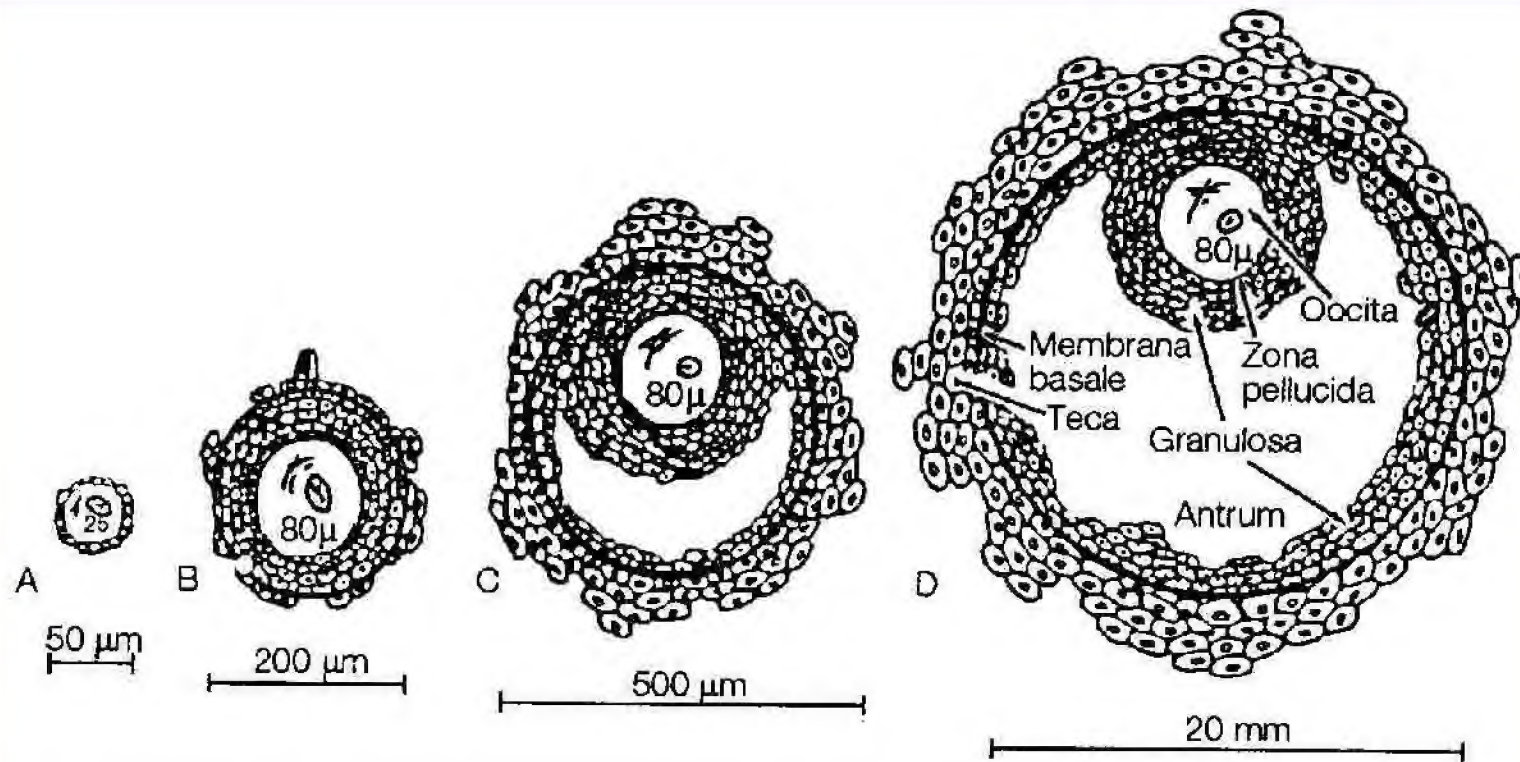
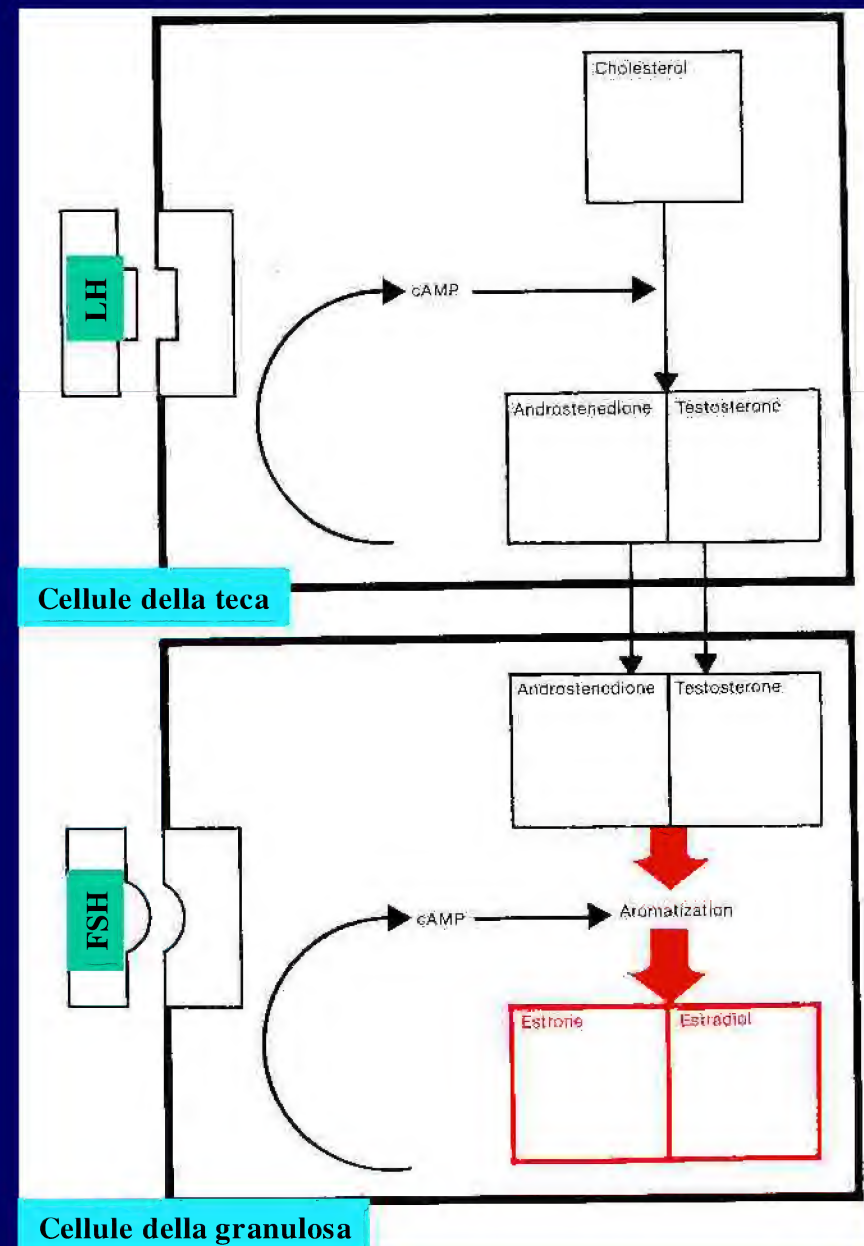
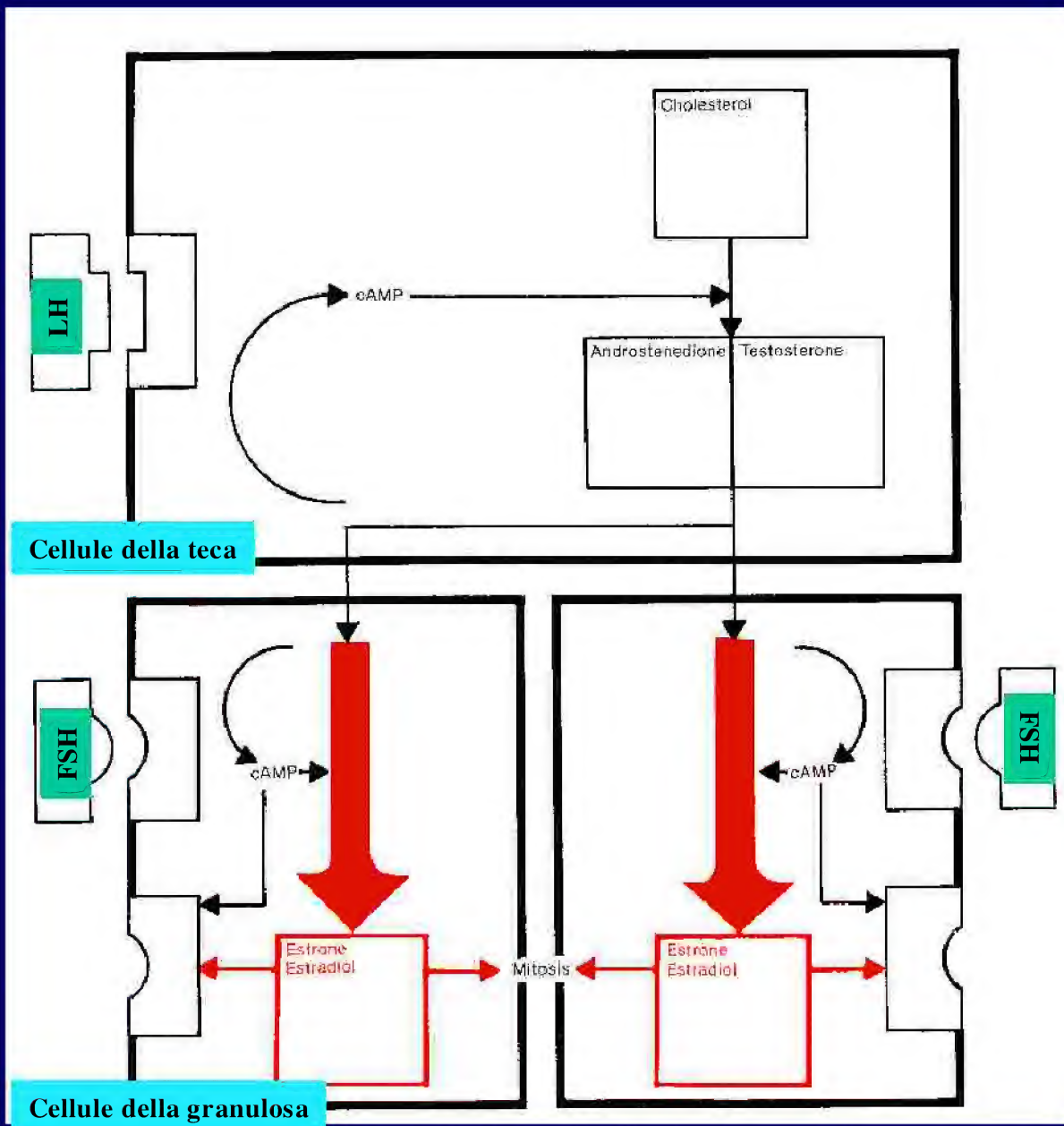
Ritmo circamensile della funzione del sistema riproduttivo femminile

Ciclica disponibilità di un gamete
per la fecondazione

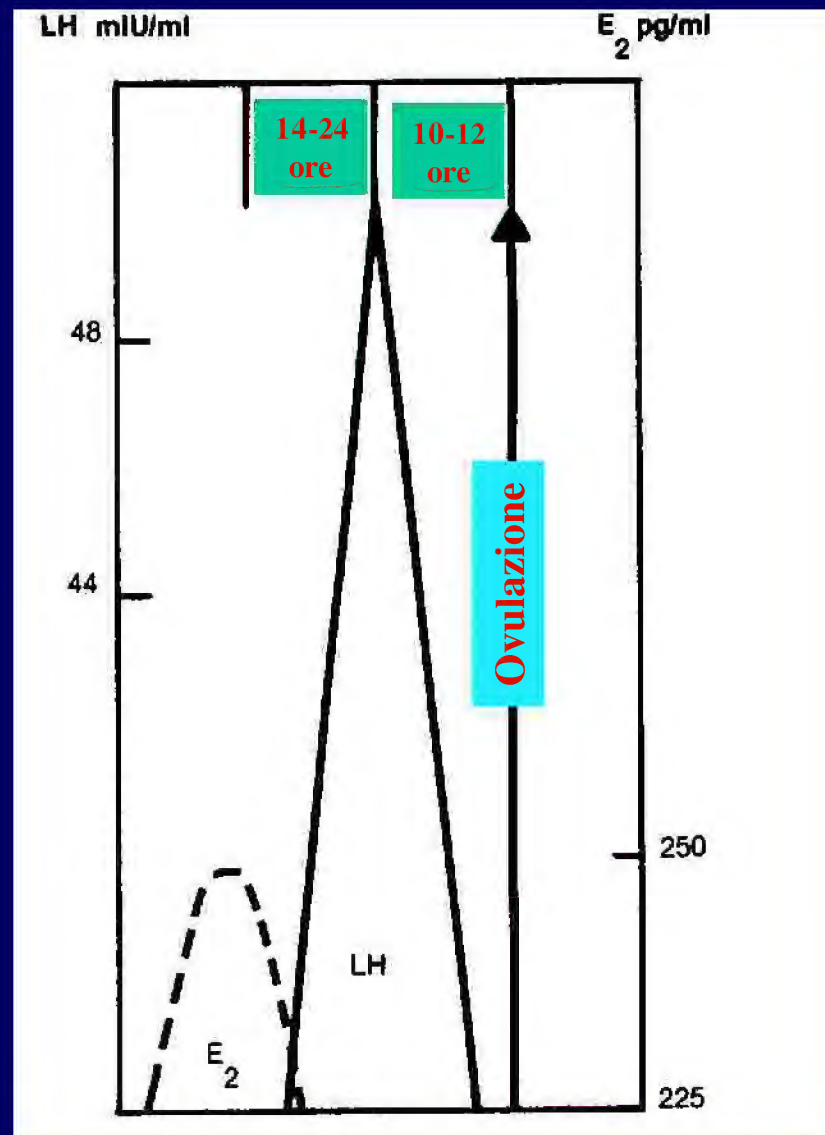
Cicliche fluttuazioni endocrine atte a
creare condizioni uterine idonee
all'annidamento dell'ovulo fecondato

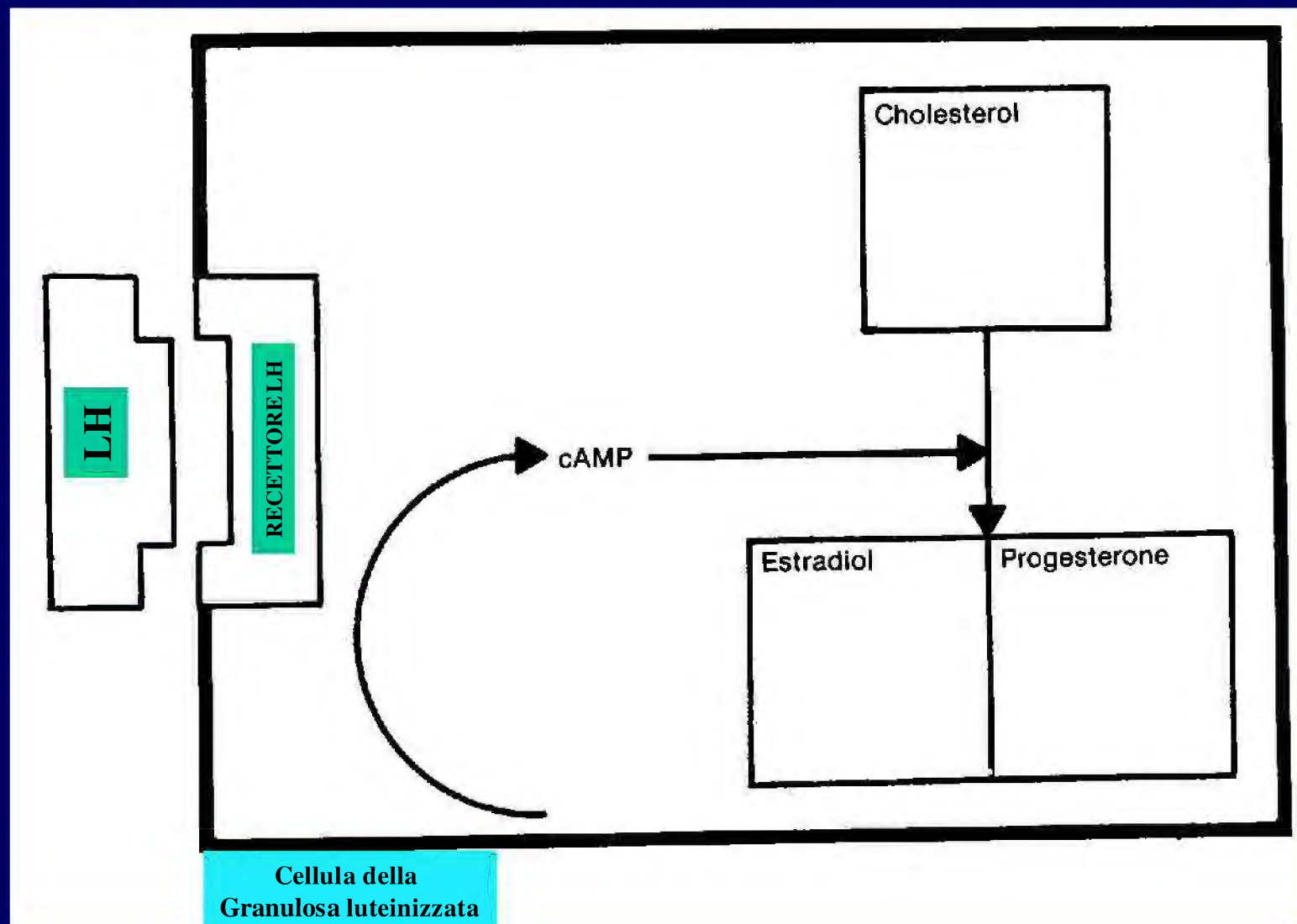
STADI DI MATURAZIONE DEL FOLLICOLO

A: follicolo primordiale; B: follicolo preantrale; C: follicolo antrale; D: follicolo preovulatorio.

ATTIVITA' ENDOCRINA DEL FOLLICOLO ANTRALE

ATTIVITA' ENDOCRINA DEL FOLLICOLO ANTRALE SELEZIONATO

DINAMICA ENDOCRINA DELL'OVULAZIONE

DINAMICA ENDOCRINA DELL'OVULAZIONE

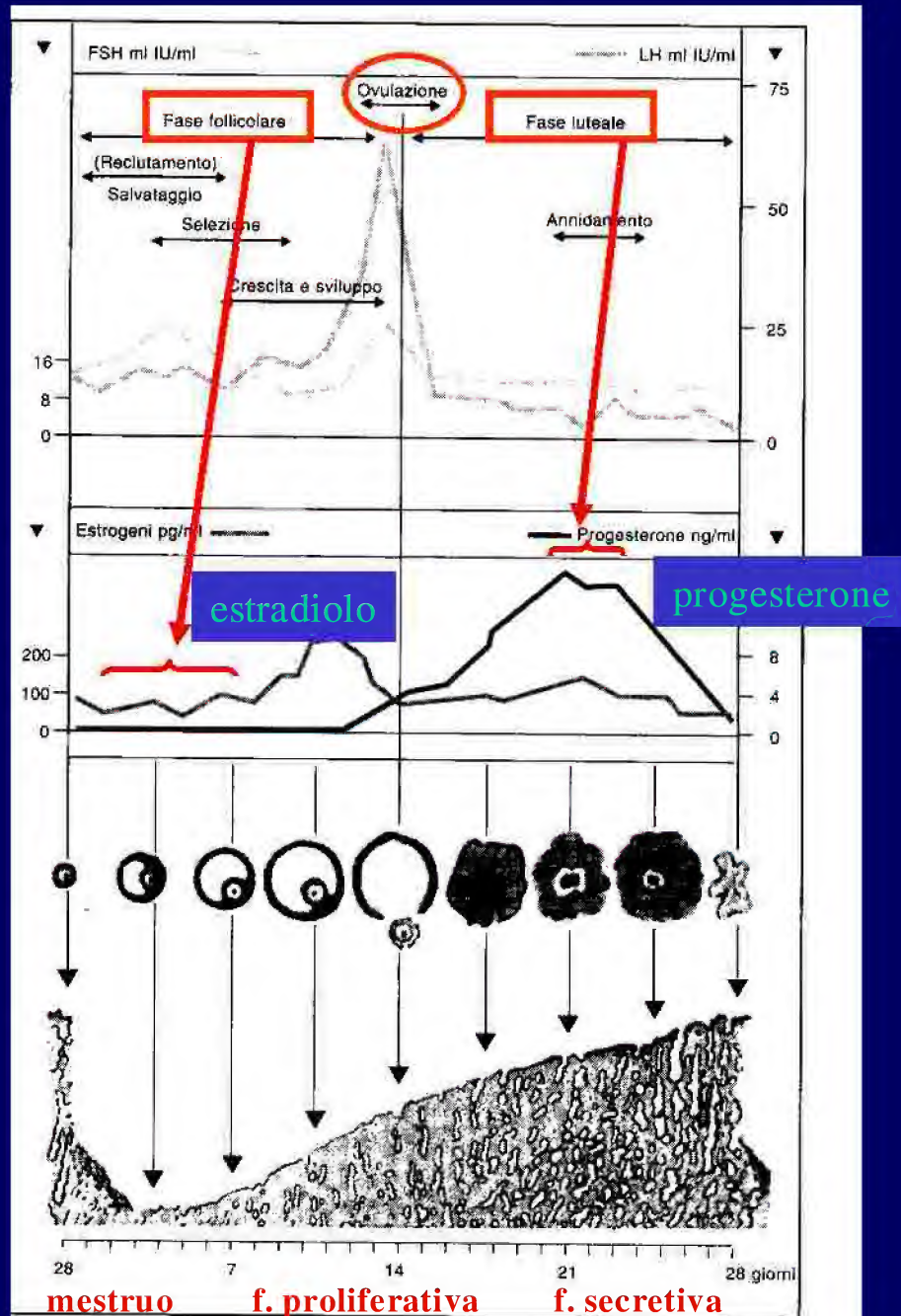
ATTIVITA’ ENDOCRINA DELLA CELLULA DELLA GRANULOSA LUTEINIZZATA

ATTIVITA’ ENDOCRINA DELLA CELLULA DELLA GRANULOSA LUTEINIZZATA

Cellula della Granulosa luteinizzata

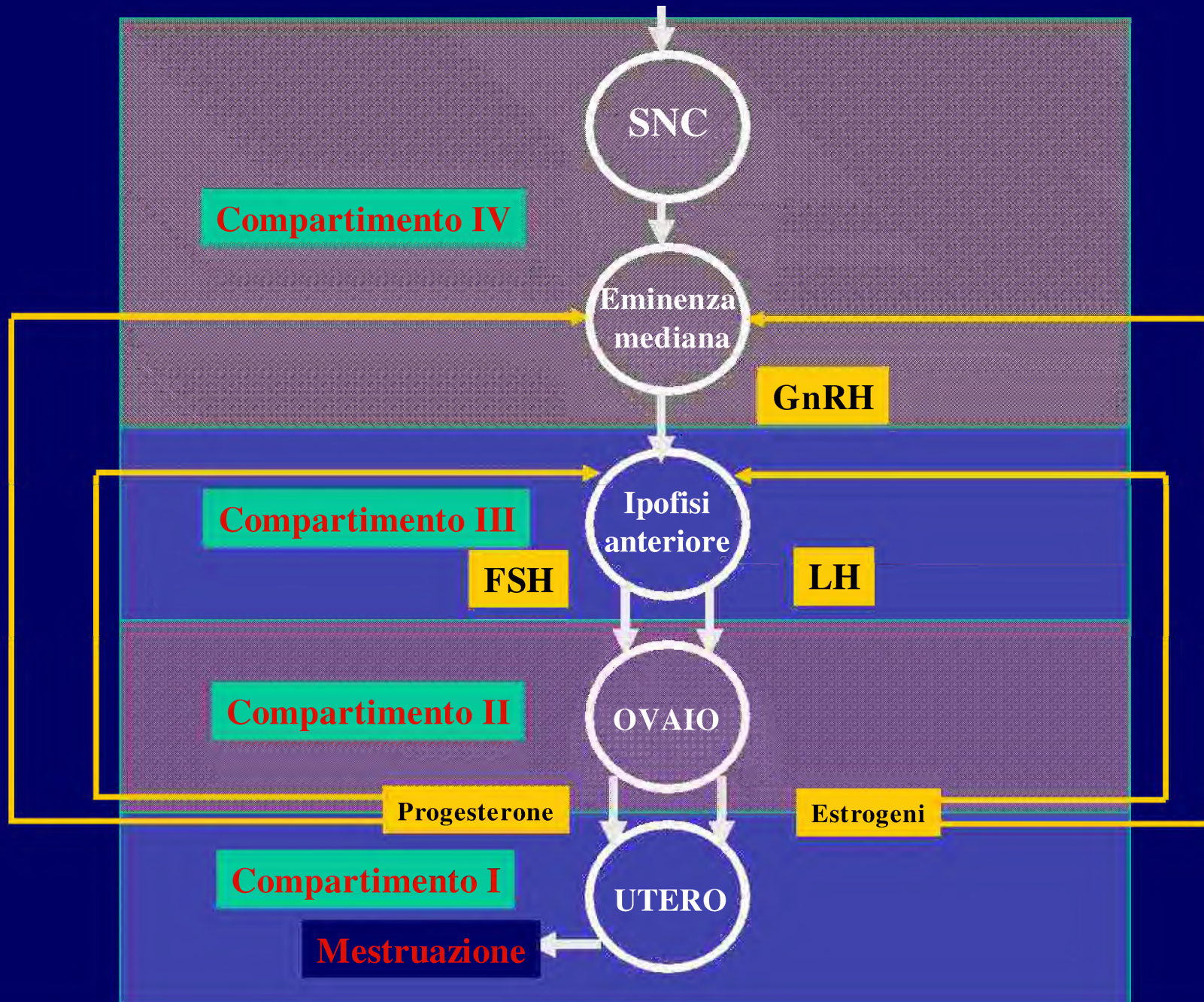
Fenomeni ritmici nel ciclo mestruale

Fenomeni ritmici nel ciclo mestruale

ormoni sessuali

follicolo ovarico

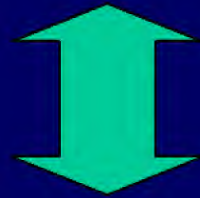
utero

Principali effetti degli ormoni sessuali nella donna

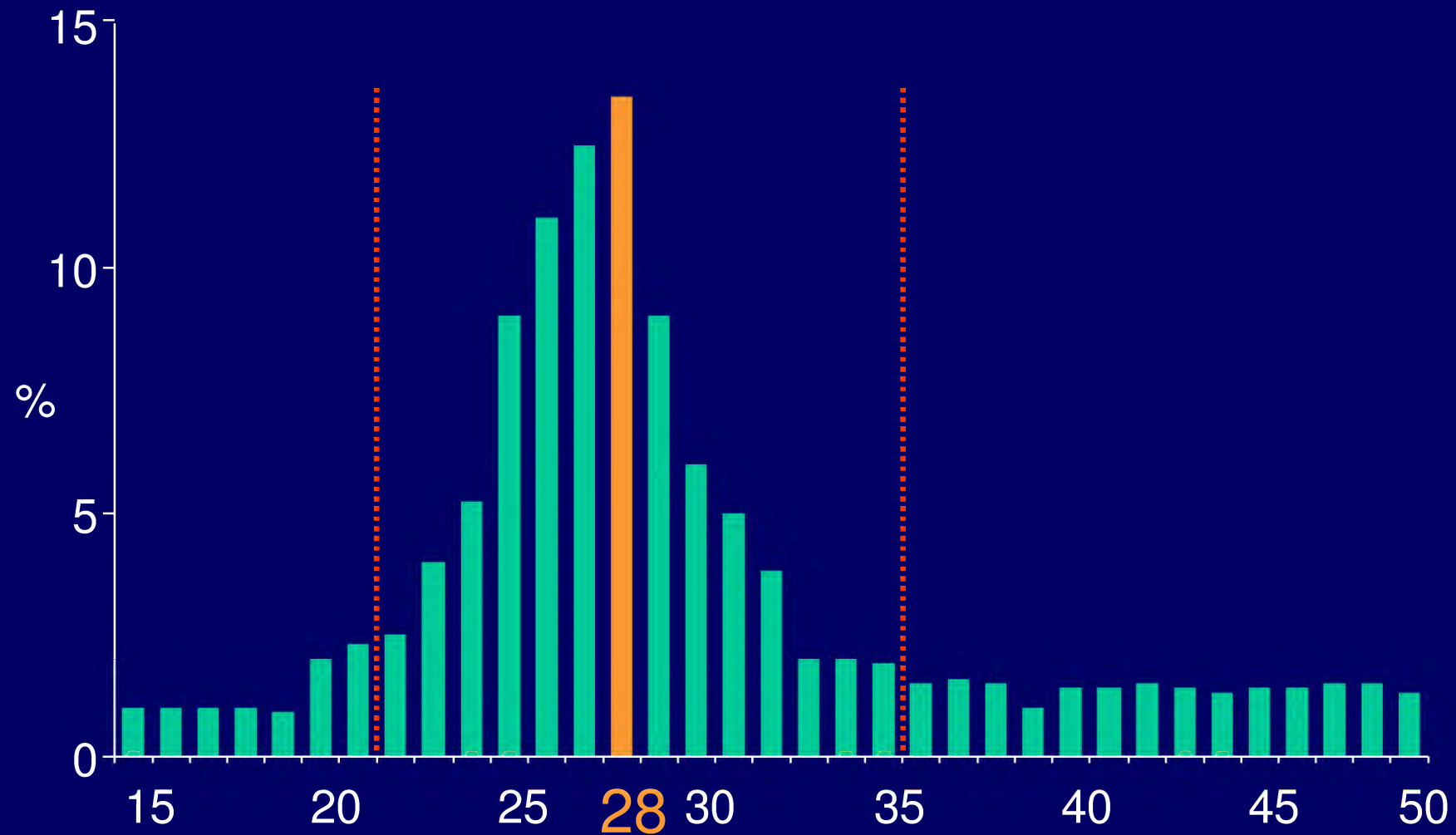
- Modificazioni cicliche della mucosa uterina
- Comparsa di pelo pubico/ascellare
- Sviluppo mammario
- Aumento e ridistribuzione del tessuto adiposo
- Effetti ossei (accelerazione crescita, saldatura epifisi, azione antiriassorbitiva)
- Effetti metabolici (HDL-C, etc)
- Effetti trofici su cute e mucose

Influenze esterne
SNC
Compartimento IV
Eminenza mediana
GnRH
Ipofisi anteriore
Compartimento III
FSH
LH
Compartimento II
OVAIO
Progesterone
Estrogeni
Compartimento I
UTERO
Mestruazione

Mestruazione

Ovulazione

Una regola con diverse eccezioni

Aciclicità mestruale

Anovulazione

DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA NELLA LUNGHEZZA DEL CICLO MESTRUALE
15
10
5
0
%
15
20
25
28
30
35
40
45
50
De Cree 1998

Definizioni

Amenorrea: assenza di cicli mestruali per almeno 3 mesi

Oligomenorrea: distanza fra i cicli mestruali fra 36 e 90 gg (4-9 cicli/anno)

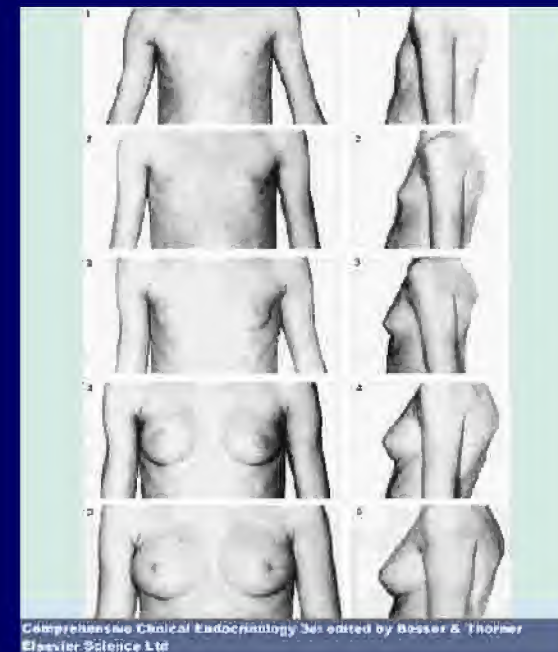
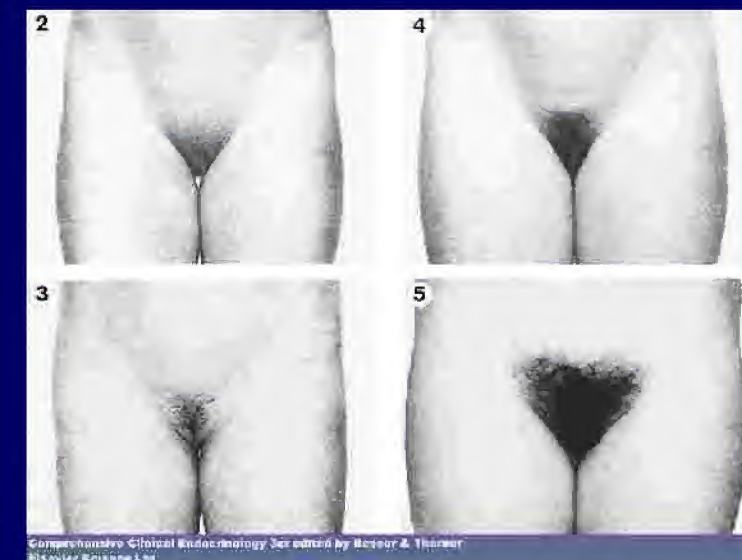
Polimenorrea: distanza fra i cicli mestruali < 21 gg

- A. Primaria: assenza di mestruazione spontanea a 16 anni in presenza di sviluppo sessuale oppure a 14 anni in assenza di caratteri sessuali secondari
- A. Secondaria: interruzione dei cicli dopo il menarca

- A. Ipergonadotropa (con gonadotropine elevate)
- A. Normo-ipogonadotropa (con gonadotropine non elevate)

Table 250–2 • CRITERIA FOR DISTINGUISHING TANNER STAGES 1 TO 5 DURING PUBERTAL MATURATION

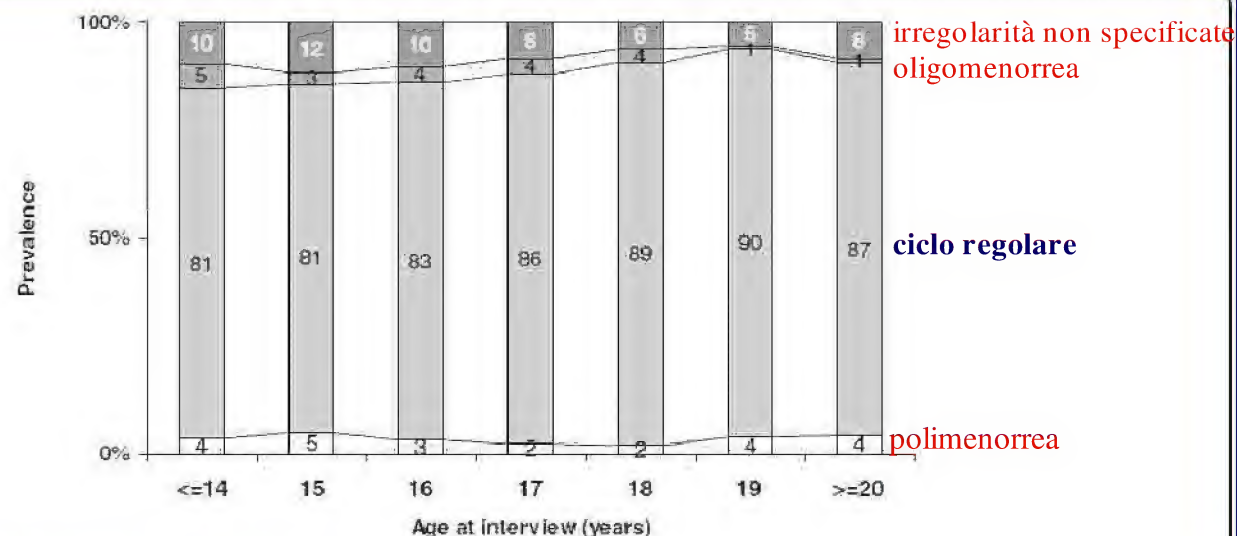
TANNER STAGE	BREAST	PUBIC HAIR
1 (Prepubertal)	No palpable glandular tissue or pigmentation of areola; elevation of areola only	No pubic hair; short, fine vellus hair only
2	Glandular tissue palpable with elevation of breast and areola together as a small mound; areolar diameter increased	Sparse, long, pigmented terminal hair chiefly along the labia majora
3	Further enlargement without separation of breast and areola; although more darkly pigmented, areola still pale and immature; nipple generally at or above midplane of breast tissue when individual is seated upright	Dark, coarse, curly hair, extending sparsely over mons
4	Secondary mound of areola and papilla above breast	Adult-type hair, abundant but limited to mons and labia
5 (Adult)	Recession of areola to contour of breast; development of Montgomery's glands and ducts on areola; further pigmentation of areola; nipple generally below midplane of breast tissue when individual is seated upright; maturation independent of breast size	Adult-type hair in quantity and distribution; spread to inner aspects of the thighs in most racial groups

Data from Ross GT: Disorders of the ovary and female reproductive tract. *In* Wilson JD, Foster DW (eds): Textbook of Endocrinology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 206; Speroff L, Glass RH, Kase N: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, p 377; and Kustin J, Rebar RW: Menstrual disorders in the adolescent age group. Primary Care 1987;14:139–166.

Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd

Comprehensive Clinical Endocrinology 3e: edited by Besser & Thorner
Elsevier Science Ltd

Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data

Franco Rigon[1], Vincenzo De Sanctis[2], Sergio Bernasconi[3], Luigi Bianchin[4], Gianni Bona[5], Mauro Bozzola[6], Fabio Buzi[7], Giorgio Radetti[8], Luciano Tatò[9], Giorgio Tonini[10], Carlo De Sanctis[11] and Egle Perissinotto[12*]

Italian Journal of Pediatrics 2012, **38**:38

Frequenza di alterazioni del ciclo mestruale in rapporto all'età in 4892 adolescenti italiane

Età media del menarca: 12.4 anni

Cause di amenorrea

- Fisiologica
  - prepuberale
  - gravidanza/allattamento
  - post-menopausale
- Patologica
  - da cause utero-vaginali, congenite o acquisite
  - da cause ovariche (disgenesie, insufficienza ovarica prematura, tumori secernenti)
  - da cause ipotalamo-ipofisarie (iperprolattinemia, altre ipersecrezioni ipofisarie, tumori, lesioni traumatiche, infiltrative o vascolari, forme ipotalamiche funzionali)
  - da altre cause (altre patologie endocrine, PCOS)
- Iatrogena

Insufficienza ovarica prematura

Insufficienza ovarica (con conseguente aumento delle gonadotropine), che compare prima dei 40 anni di età

Prevalenza circa 1%

Nel 10-30% delle a. primarie, nel 5-20% delle secondarie

Etiopatogenesi eterogenea

- idiopatica
- autoimmunitaria
- cromosomica (XO, XXX, delezioni X, etc)
- genetica (X-linked, autosomica)
- metabolica (galattosemia)
- tossica
- infettiva (parotite)
- iatrogena (chirurgia, radioterapia, farmaci)

Amenorrea ipotalamica funzionale

Disturbo funzionale nella secrezione pulsatile del GnRH e delle gonadotropine, con conseguente ipoestrogenismo e anovulazione

Cause

- Disturbi del comportamento alimentare
- Attività sportiva di volume/intensità elevata
- Condizioni di stress/traumi psichici
- Malattie croniche debilitanti

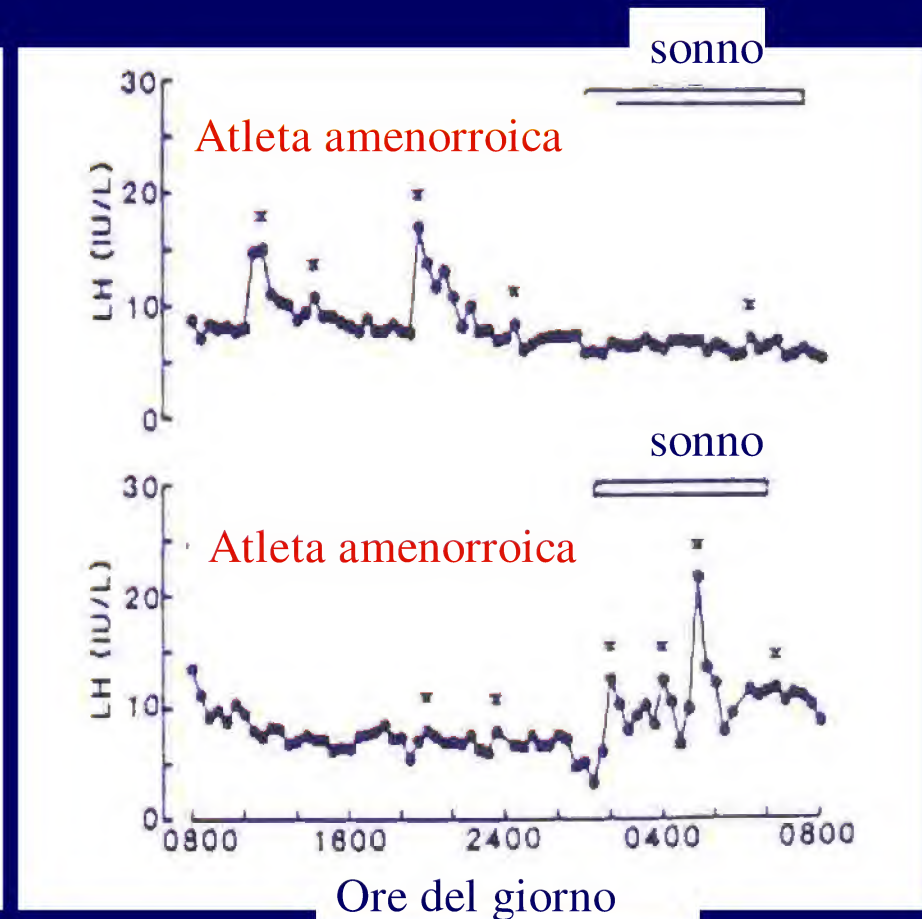
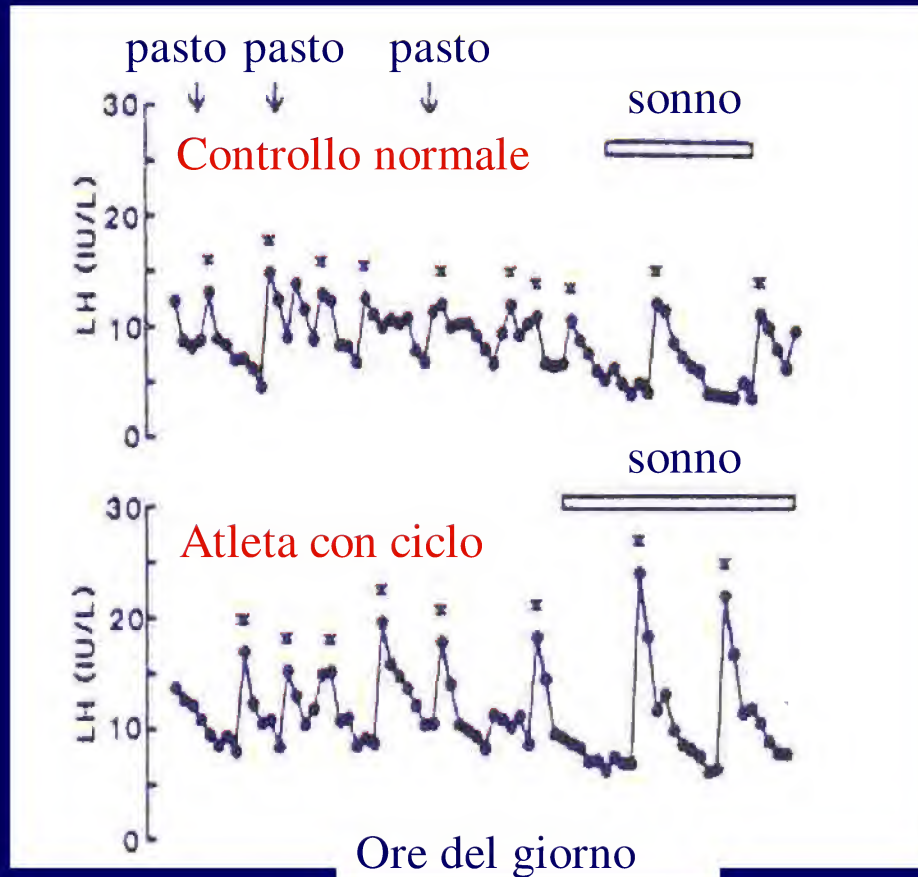
Amenorrea dell'atleta

Spesso legata a un disturbo funzionale ipotalamico

Più frequente negli sport caratterizzati da basso peso (introito calorico inadeguato: comparsa e mantenimento dei cicli mestruali richiedono la presenza di una adeguata massa adiposa)

Probabile ruolo delle adipochine (adiponectina?)

Alterazioni della secrezione di gonadotropine nelle atlete

Warren JCE&M 1999

Principali alterazioni endocrine causa di disturbi mestruali/anovulazione

- Iperandrogenismo (di qualsiasi origine)
- Iperprolattinemia
- Disfunzioni tiroidee
- Sindrome di Cushing
- Acromegalia
- Insulinoresistenza/iperinsulinemia

Manifestazioni cutanee di insulinoresistenza severa

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Comune e clinicamente eterogenea patologia endocrina della donna in età riproduttiva caratterizzata, nella sua espressione tipica, da iperandrogenismo e disfunzione ovarica.

MANIFESTAZIONI DELLA PCOS

Cliniche
- alterazioni mestruali (66-75%)
- iperandrogenismo (50-70%)
- obesità (40-60%)
- infertilità (33-50%)

Endocrine
- aumento androgeni
- aumento LH
- aumento insulina
- riduzione SHBG

Morfologia ovarica
- ovaie ingrandite e micropolicistiche

Metaboliche
- sindrome metabolica (dislipidemia, iperglicemia, etc)
- diabete tipo 2

Possibili sequele
- patologia cardiovascolare (?)
- carcinoma endometriale

da Balen, Lancet 1999, e Azziz, JCE&M 2006

DIAGNOSI DI PCOS
Criteri della Consensus di Rotterdam

La diagnosi richiede almeno due elementi fra:

- Oligo-anovulazione
- Iperandrogenismo (clinico e/o biochimico)
- Ovaie micropolicistiche (almeno 12 follicoli di 2-9 mm e/o volume ovarico >10ml)

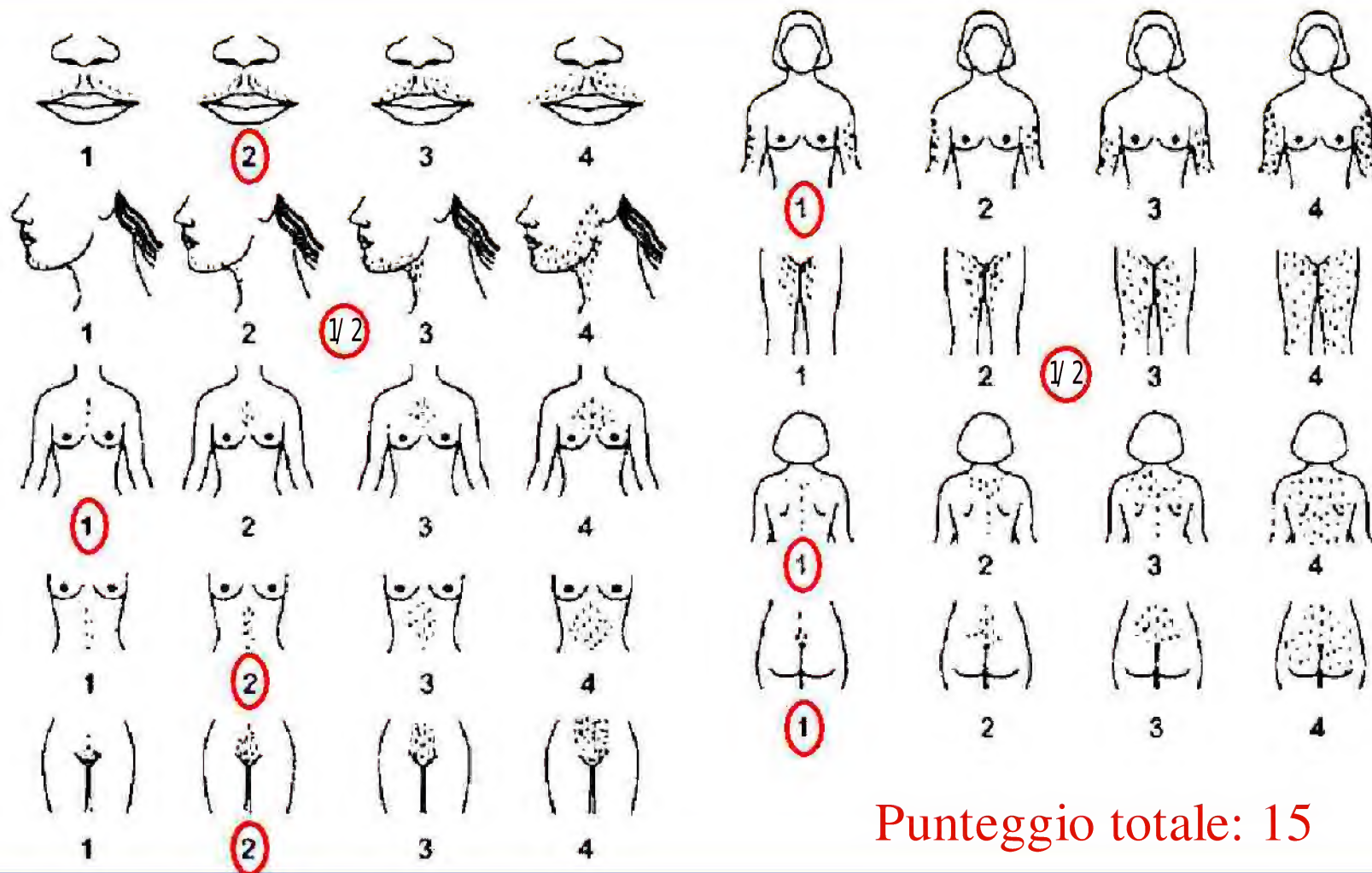
dopo esclusione di altre cause

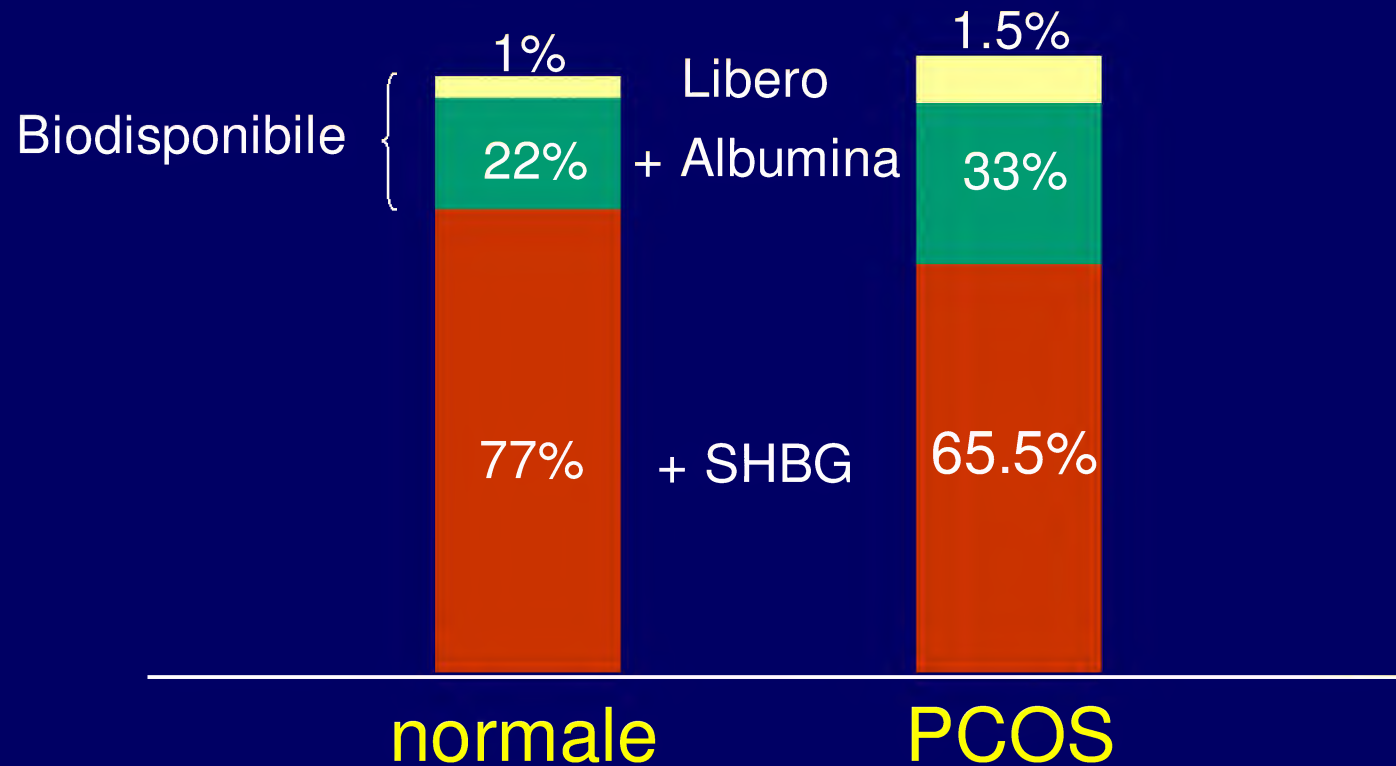
(Hum Reprod & Fertil Steril, 2004)

Elementi da considerare nella valutazione della funzione ovulatoria

- L'apparente regolarità del ciclo non esclude l'anovulazione: disturbi della funzione ovulatoria nel 15- 20% delle donne eumenorroiche con altre manifestazioni di PCOS.
- Se i cicli appaiono regolari:
  - dosaggio del progesterone in fase luteale (o metodi alternativi) in almeno due cicli

(AES Statement, JCE&M 2006)

Quantificazione clinica dell'irsutismo
- Scala di Ferriman-Gallwey modificata -

da Ferriman e Gallwey, modificato da Hatch et al, Am J Obstet Gynecol 1981

Frazioni del testosterone circolante nella donna

Ovarian PCO morphology

Valutazione ecografica della morfologia ovarica

- Preferibilmente transvaginale, in fase follicolare precoce
  Esame da ripetere nel ciclo successivo in presenza di follicolo dominante o corpo luteo
- La diagnosi di PCO si deve basare su:
  - Numero dei follicoli: almeno 12, di diametro 2-9 mm, in almeno un ovaio, oppure
  - Volume ovarico: uguale o superiore a 10 ml
- L'impressione di aspetto policistico non è sufficiente

(ESHRE/ASRM, Hum Reprod & Fertil Steril, 2004)

L’aspetto micropolicistico dell’ovaio (PCO) non corrisponde alla diagnosi di PCOS

Sindrome dell'ovaio policistico primitiva

Sindromi dell'ovaio policistico “secondarie”
- eccesso di androgeni di qualsiasi origine
- severa insulinoresistenza con iperinsulinemia
- altre cause

Donna "normale" (20-25%)

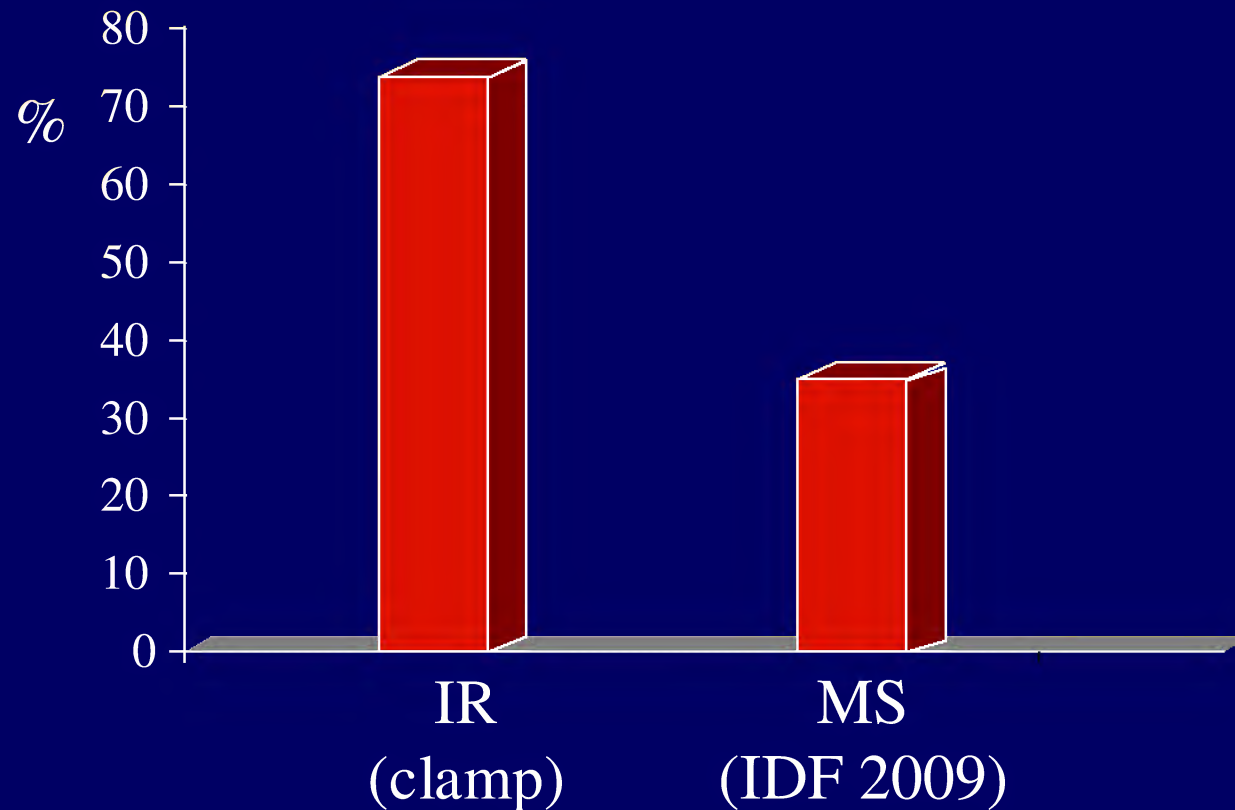
Diagnosi di PCOS
- esclusione di altre cause -

- Dosaggio sistematico di TSH, 17α-idrossiprogesterone, PRL: per escludere alterazioni tiroidee, deficit 21-idrossilasi, iperprolattinemia
- I tumori androgeno-secernenti sono abitualmente sospettabili sulla base della storia clinica
- Altre patologie endocrine rare vanno escluse in casi selezionati, sulla base del quadro clinico

Altri aspetti da valutare nella donna con PCOS

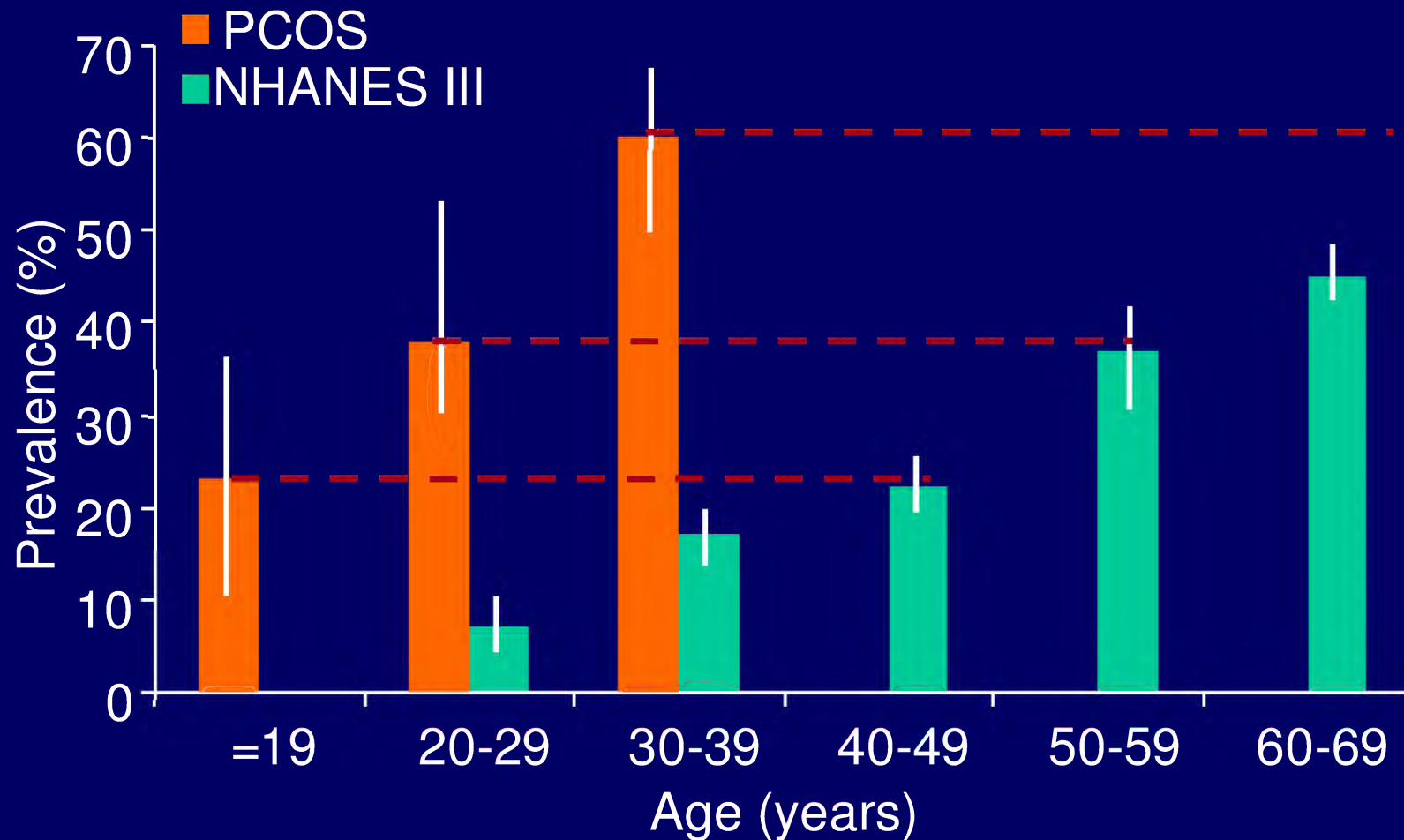
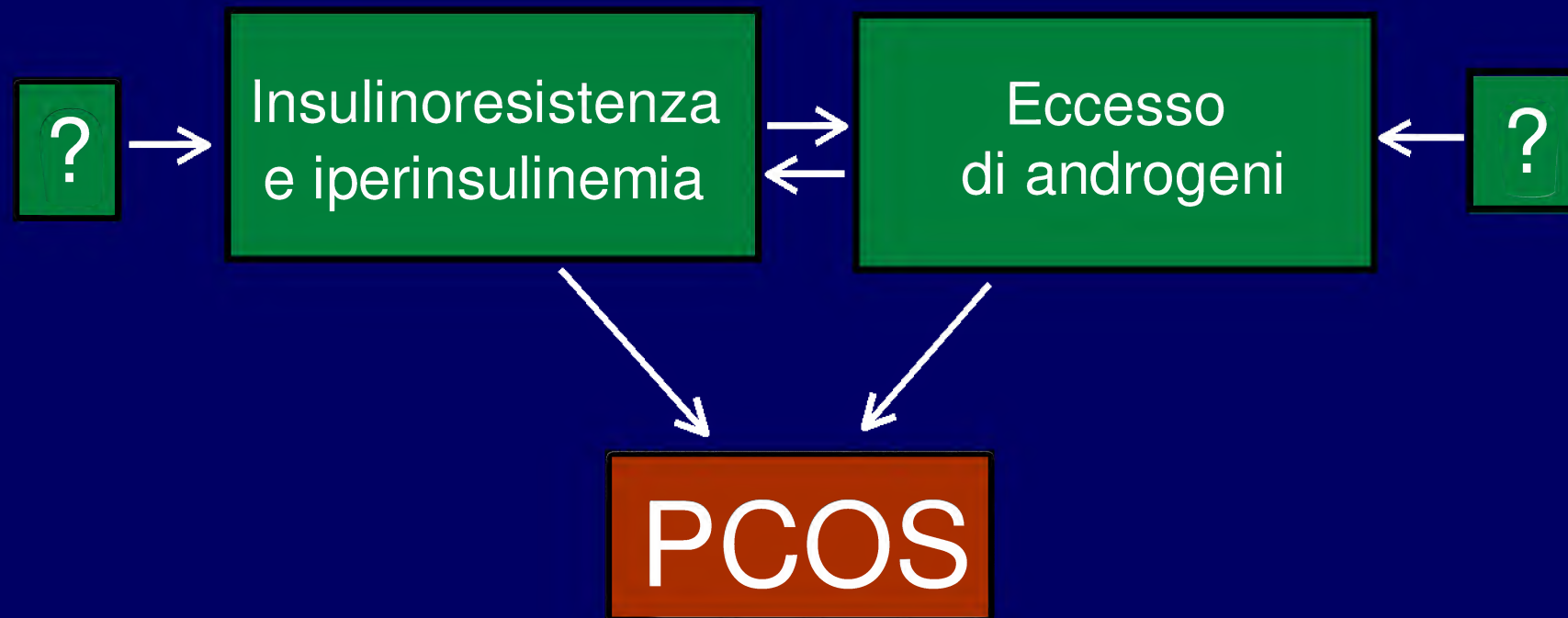
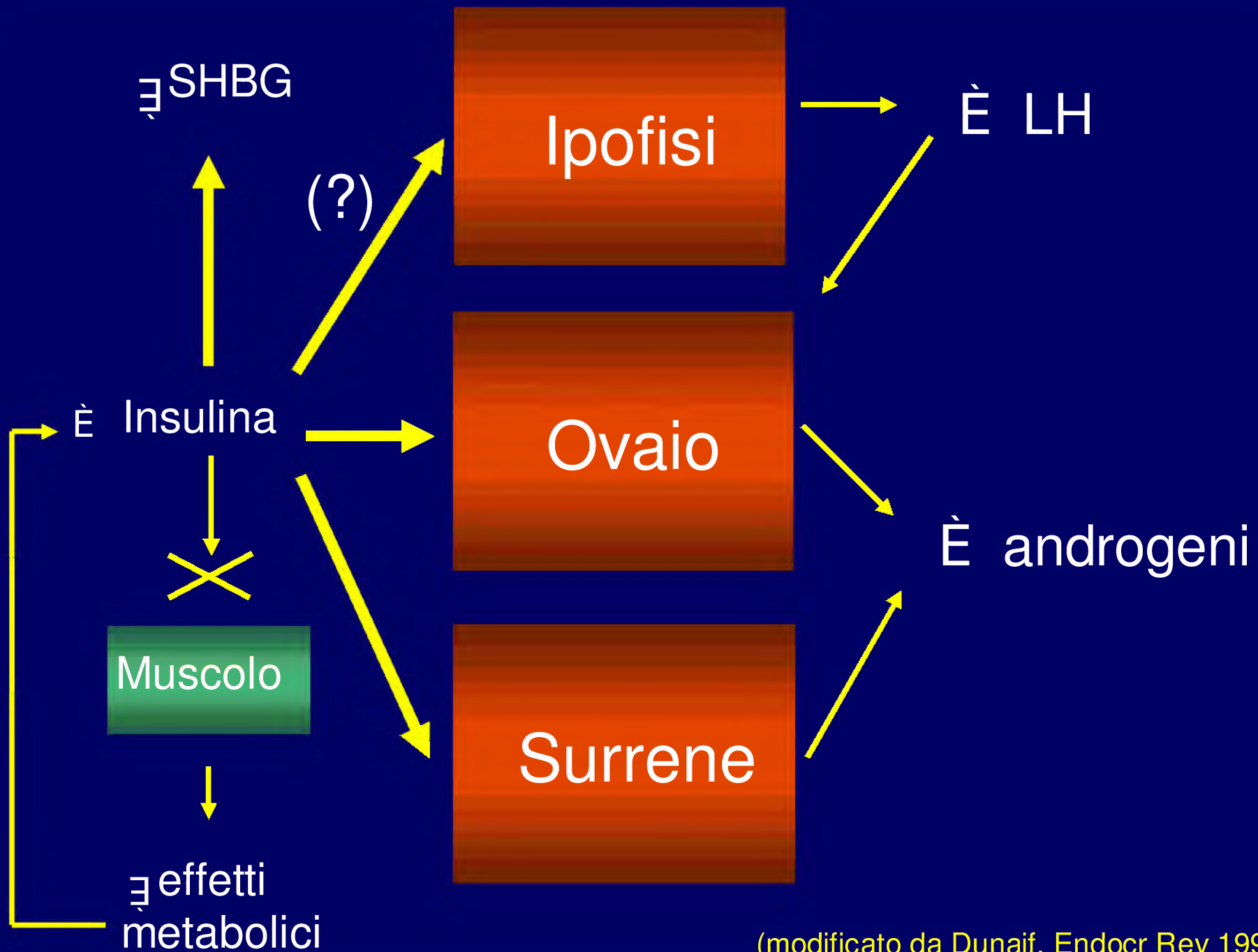
- Obesità centrale (BMI, circonferenza vita)
- Tolleranza ai carboidrati (OGTT)
- Sindrome delle apnee notturne
- Altri fattori di rischio cardiovascolare (familiarità cv, fumo, ipertensione, dislipidemia)
- Disturbi psicologici (depressivi)

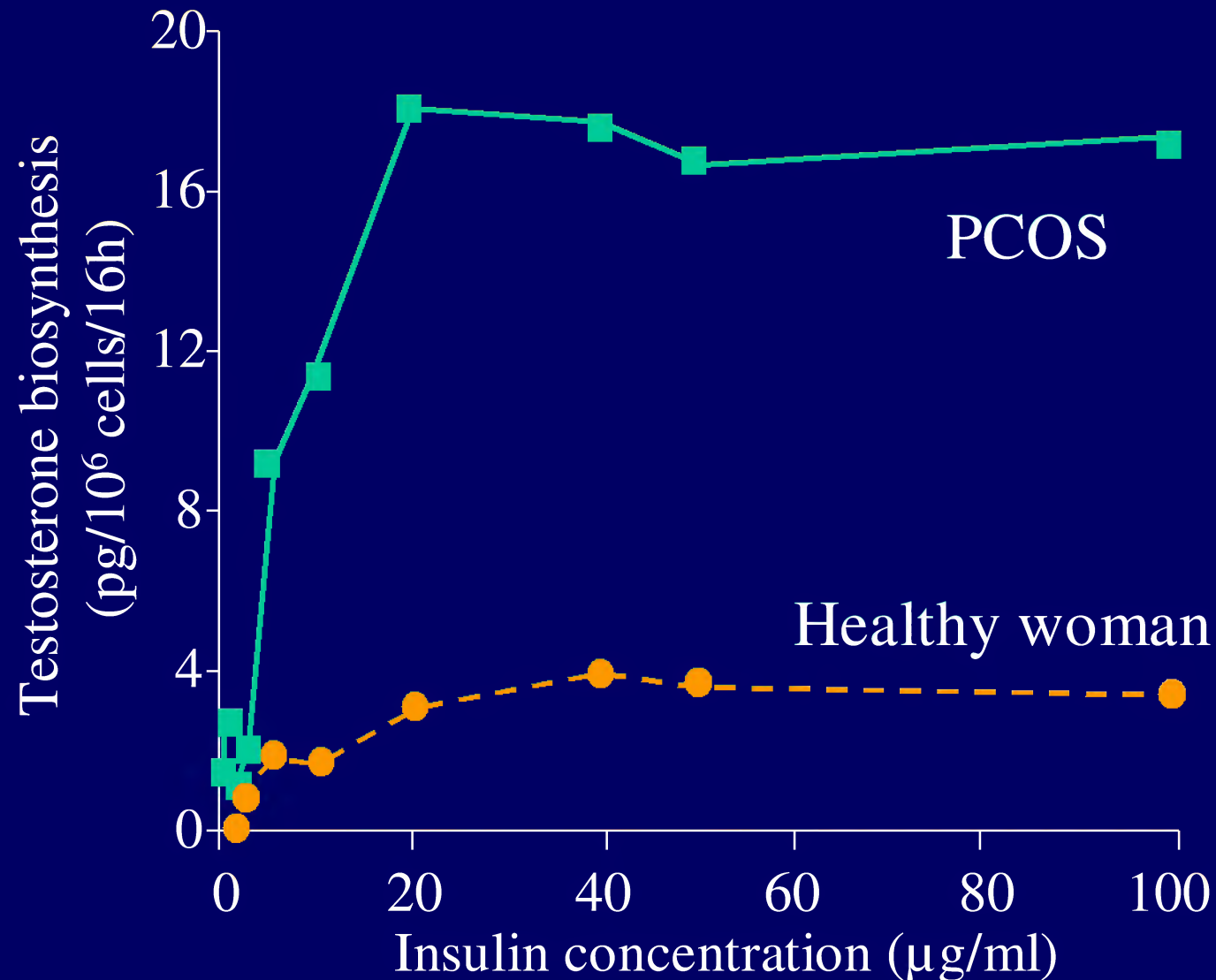
(Legro et al, JCE&M 2013)

Frequenza di insulinoresistenza (IR) e sindrome metabolica (MS) nella PCOS

(Moghetti et al, JCE&M 2013)

Prevalenza in rapporto all'età della sindrome metabolica in donne con PCOS confrontate con la popolazione americana

Apridonidze et al, JCE&M 2004

?
Insulinoresistenza
e iperinsulinemia
Eccesso
di androgeni
?
PCOS

SHBG
Ipofisi
È LH
(?)
È Insulina
Ovaio
È androgeni
Muscolo
Surrene
effetti metabolici
(modificato da Dunaif, Endocr Rev 1997)

Insulin stimulation of testosterone biosynthesis in PCOS and non-PCOS cultured theca cells
Testosterone biosynthesis (pg/10^6 cells/16h)
20
16
12
8
4
0
PCOS
Healthy woman
0
20
40
60
80
100
Insulin concentration (µg/ml)
(Nestler et al, JCE&M 2003)

Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis

Moran et al, Human Reprod Update 2010

Type 2 Diabetes

All comparisons

A

Study or Subgroup	PCOS Events	PCOS Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Dos Reis 1995	3	29	0	19	0.1%	5.15 [0.25, 105.59]	1995
Rajkhowa 1996	2	72	0	39	0.2%	2.80 [0.13, 59.82]	1996
Cibula 2000	9	28	60	752	0.8%	5.46 [2.37, 12.60]	2000
Yarali 2001	1	30	0	30	0.1%	3.10 [0.12, 79.23]	2001
Sir-Petermann 2004	4	146	0	97	0.2%	6.16 [0.33, 115.68]	2004
Sawathiparnich 2005	3	6	0	6	0.1%	13.00 [0.51, 330.48]	2005
Lo 2006	988	11035	1136	55175	89.9%	4.68 [4.28, 5.11]	2006
Alvarez-Blasco 2006	0	32	3	72	0.6%	0.31 [0.02, 6.09]	2006
Leibel 2006	3	36	0	21	0.1%	4.49 [0.22, 91.35]	2006
Marquez 2008	6	50	3	70	0.6%	3.05 [0.72, 12.82]	2008
Shaw 2008	34	104	70	286	6.6%	1.50 [0.92, 2.45]	2008
Bhattacharya 2009	6	264	2	116	0.7%	1.33 [0.26, 6.67]	2009
Moini 2009	4	273	0	276	0.1%	9.23 [0.49, 172.33]	2009
Total (95% CI)		12105		56959		4.43 [4.06, 4.82]	
Total events	1063		1274				

Heterogeneity: $Chi^2 = 26.82$, $df = 12$ ($P = 0.008$); $I^2 = 55\%$

Test for overall effect: $Z = 33.93$ ($P < 0.00001$)

Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI: 0.01 0.1 1 10 100 — Lower risk for PCOS / Higher risk for PCOS

BMI-matched

B

Study or Subgroup	PCOS Events	PCOS Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Rajkhowa 1996	2	72	0	39	9.0%	2.80 [0.13, 59.82]	1996
Cibula 2000	9	28	60	752	42.3%	5.46 [2.37, 12.60]	2000
Yarali 2001	1	30	0	30	6.9%	3.10 [0.12, 79.23]	2001
Sawathiparnich 2005	3	6	0	6	3.6%	13.00 [0.51, 330.48]	2005
Alvarez-Blasco 2006	0	32	3	72	31.1%	0.31 [0.02, 6.09]	2006
Moini 2009	4	273	0	276	7.1%	9.23 [0.49, 172.33]	2009
Total (95% CI)		441		1175		4.00 [1.97, 8.10]	
Total events	19		63				

Heterogeneity: $Chi^2 = 4.27$, $df = 5$ ($P = 0.51$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.84$ ($P = 0.0001$)

Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI: 0.01 0.1 1 10 100 — Lower risk for PCOS / Higher risk for PCOS

Screening delle alterazioni della tolleranza ai carboidrati nella PCOS

La donna con PCOS dovrebbe essere sottoposta a OGTT in presenza di fattori di rischio:

ÿ BMI > 30 kg/mq

ÿ età >40 anni

ÿ storia personale di diabete gestazionale

ÿ familiarità per diabete tipo 2

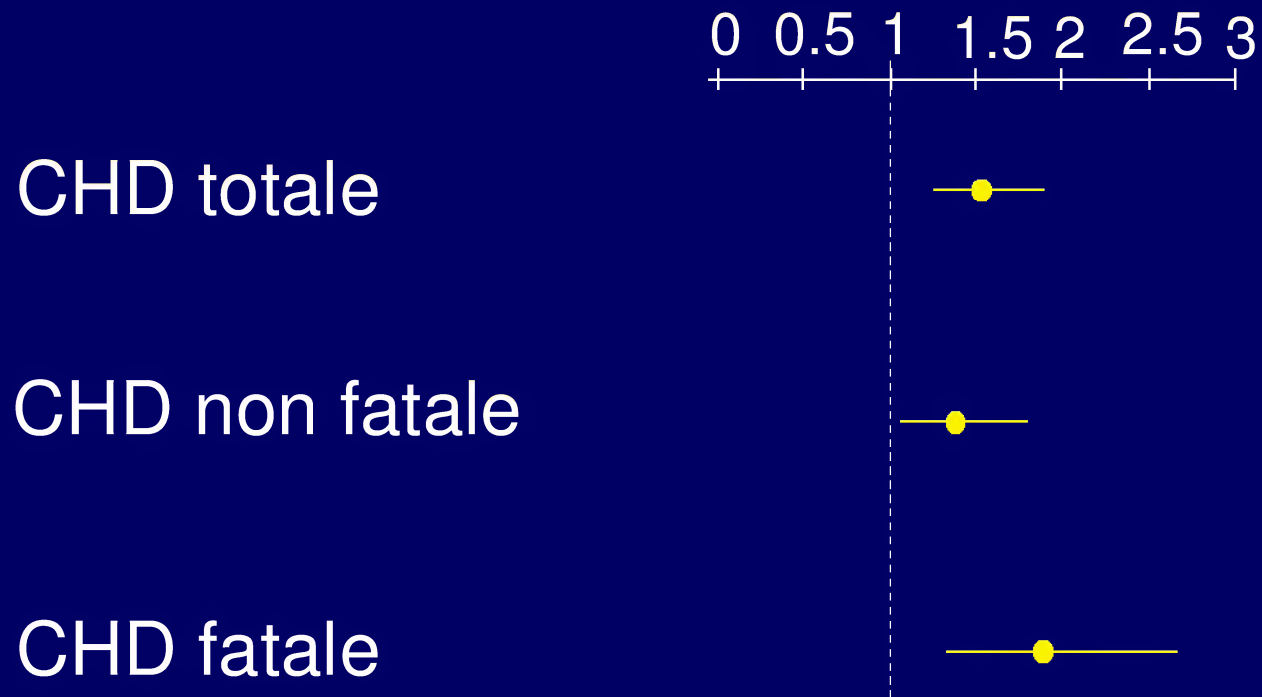
Se negativo, il test dovrebbe essere ripetuto almeno o ni due anni

Wild et al, JCE&M 2010

RISCHIO RELATIVO DI CHD IN DONNE CON SEVERE IRREGOLARITA' MESTRUALI
(Nurses' Health Study - Età media al follow-up 48 anni)

CHD totale

CHD non fatale

CHD fatale

Solomon et al, JCE&M 2002

Flow chart razionale nella diagnostica dell’amenorrea secondaria

Amenorrea
•PRL
•TSH
•MAP TEST
ESCLUDERE GRAVIDANZA
PRL normale
PRL elevata
IPOTIROIDISMO
TSH elevato
MAP TEST
MAP TEST -
ESTROPROGESTINICI
MAP TEST +
SANGUINAMENTO
NO SANGUINAMENTO
Macroprolattina?
Anovulazione (PCOS)
FSH LH
PROBLEMA UTERINO
RMN CRANIO
PROLATTINOMA
FSH LH basse
FSH LH normali
FSH LH alte
AMENORREA IPOTALAMO-IPOFISARIA
INSUFFICIENZA OVARICA